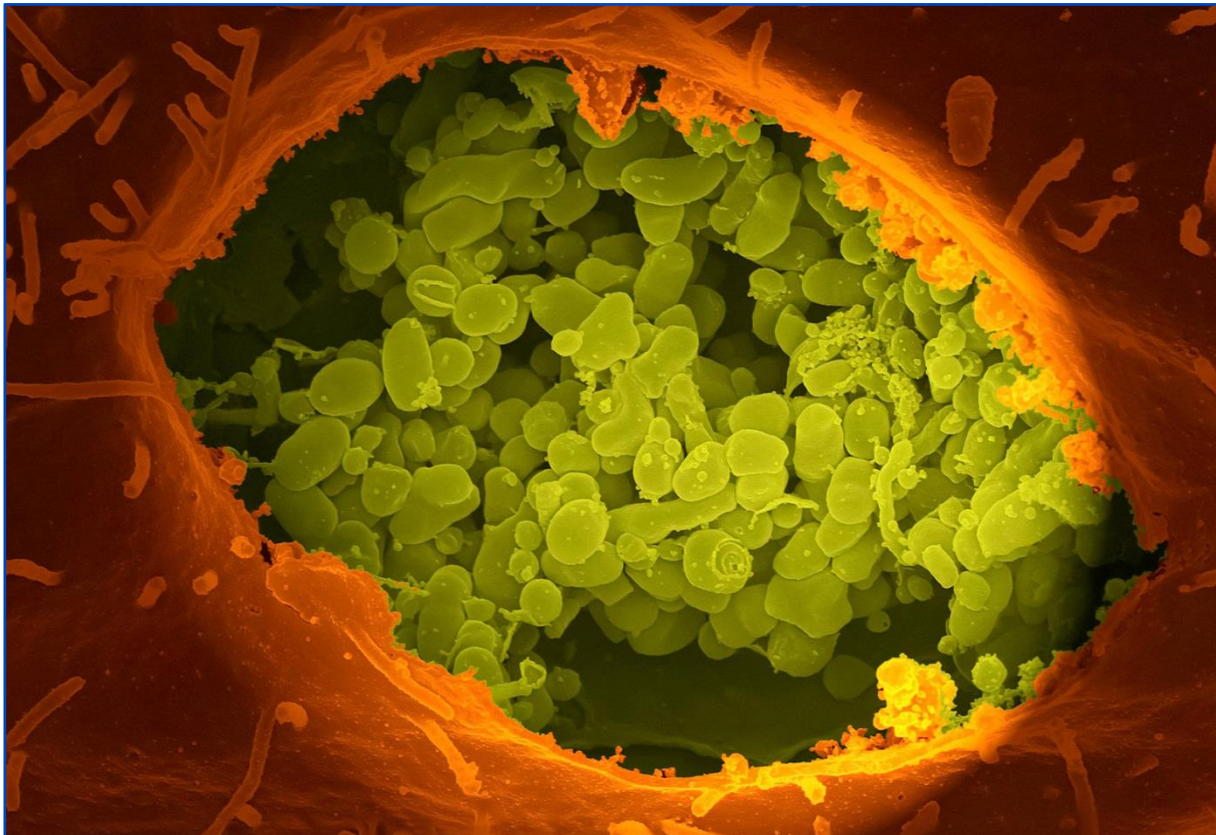


PHAGEN ZUR THERAPIE UND BIOKONTROLLE



© unsplash.com/CDC

ZUSAMMENFASSUNG

Insbesondere mit Blick auf die Problematik von Antibiotikaresistenzen für die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt haben Phagen, also Viren, die Bakterien befallen, das Potenzial, einen wichtigen Beitrag zur Problemlösung zu leisten. Eine deutlich größere Entwicklungsdynamik bzw. eine breitere Verwendung von Phagen als bisher für medizinische Zwecke oder zur Biokontrolle in der Land- und Lebensmittelwirtschaft ist unter den aktuellen Rahmenbedingungen in der Europäischen Union aber kaum zu erwarten. Notwendig dafür wäre eine Anpassung bzw. Flexibilisierung der bislang weitgehend auf Chemikalien ausgerichteten Regulierungen, die Schaffung effektiver wirtschaftlicher Anreizstrukturen und gegebenenfalls von Erstattungsmodellen, z. B. für wirklich neue antimikrobielle Medikamente, sowie eine gezielte Förderung von F&E-Aktivitäten. Primär bräuchte es somit politische Initiativen, um die Regulierung bzw. Rahmenbedingungen in allen Anwendungsbereichen zu überprüfen sowie durch Ergänzung flexibler und innovativer Regelungen weiterzuentwickeln.

ÜBERBLICK ZUM THEMA

Die weltweite Ausbreitung von *Antibiotikaresistenzen* (Naghavi et al., 2024) hat das Interesse an der therapeutischen Nutzung von Bakteriophagen (kurz: Phagen) in der Humanmedizin in den letzten Jahren wieder neu belebt. Darüber hinaus werden Phagen vor dem Hintergrund politischer Bestrebungen auf internationaler Ebene hin zu einer nachhaltigeren Landwirtschaft und dem europäischen Green Deal auch verstärkt als Mittel der Biokontrolle („biocontrol“) diskutiert (TAB, 2023, S. 55 ff.), d. h. als natürliches Mittel zur Bekämpfung von pathogenen Bakterien bei Tieren, Pflanzen und in Lebensmitteln.

Phagen sind Viren, die Bakterien befallen und zerstören können. Sie gelten als die am häufigsten vorkommenden biologischen Einheiten der Erde und finden sich zusammen mit Bakterien in allen Lebensräumen, auch im menschlichen Körper, v. a. im Darmtrakt (TAB, 2023, S. 42f.). Phagen zeigen eine Reihe besonderer Eigenschaften, die sie als Mittel zur Bekämpfung von pathogenen Bakterien besonders interessant, aber auch herausfordernd machen (z. B. Strathdee et al., 2023; TAB, 2023, S. 63ff.). So beeinträchtigen Antibiotikaresistenzmechanismen die Wirksamkeit von Phagen i. d. R. nicht. Zwar können sich auch bakterielle Phagenresistenzen entwickeln; diese lassen sich aber durch Adaptation von Phagen oder Isolation neuer Phagen relativ einfach überwinden. Teilweise können Phagen zusammen mit Antibiotika synergistisch wirken und manche Phagen können Bakterien auch dann zerstören, wenn diese schützende Schichten (sog. Biofilme) bilden, wie es oft bei schwer behandelbaren Infektionen der Fall ist. Schließlich infiziert eine Phagenart oft nur eine bestimmte Bakterienart oder sogar nur manche Stämme davon; d. h. die (Wirts-)Spezifität von Phagen ist – im Gegensatz zum Wirkungsspektrum vieler Antibiotika – sehr hoch. Zwar können so Kollateralschäden an nützlichen Bakterien im Körper oder der Umwelt reduziert oder vermieden werden. Doch gleichzeitig erfordert diese Eigenschaft, dass Phagenpräparate auf die jeweiligen Erreger „passend“ abgestimmt werden müssen. Um gegen bei Infektionen oft auftretende, mehrere Bakterienarten bzw. -stämme (mit sich gegebenenfalls entwickelnden Phagenresistenzen) wirksam sein zu können, müssen vorab definierte, vorhaltbare (Fertig-)Phagenpräparate so aus z. T. komplexen, schwer herzustellenden Mischungen verschiedener Phagen („Cocktails“) bestehen und regelmäßig mit neuen oder adaptierten Phagen (s. o.) aktualisiert werden. Insbesondere bei einigen wichtigen, genetisch variablen Erregern oder solchen, für die nur Phagen mit extrem engem Wirtsspektrum existieren, ist dieser Ansatz meist nicht möglich bzw. erfolgreich. Oft werden deshalb auf die bei einer Patientin bzw. einem Patienten tatsächlich vorhandenen Erregerstämme zugeschnittene, sog. *personalisierte* Phagenpräparate mit aus Phagenbanken oder neu aus der Umwelt (z. B. aus Abwässern) isolierten Phagen hergestellt (Strathdee et al., 2023; Pirnay et al., 2024).

Phagen wurden bereits unmittelbar nach ihrer Entdeckung vor über 100 Jahren zur Bekämpfung bakterieller Infektionen bei Menschen erforscht und angewendet. Abgesehen von einigen ehemaligen Sowjetrepubliken (z. B. Georgien, Russland, Ukraine), in denen Phagenpräparate als zugelassene Medikamente existieren, sind Phagen kontinuierlich nur in Polen für experimentelle Behandlungen eingesetzt worden. In den westlichen Industrieländern sind Phagen dagegen seit

*Phagen –
allgegenwärtige
„Bakterienkiller“
mit besonderen
Eigenschaften*

*Die Phagentherapie –
ein alter, im Westen
weitgehend vergessener
Ansatz*

den 1940er-Jahren und der breiten Verfügbarkeit von Antibiotika kaum noch therapeutisch genutzt worden (Marongiu et al., 2022; TAB 2023, S. 45ff.).

Aktuell hat noch kein Phagenpräparat in einem westlichen Land eine Marktzulassung als Arzneimittel erhalten. Phagen können so i. d. R. nur dann zur Therapie verwendet werden, wenn keine zugelassenen wirksamen Arzneimittel verfügbar sind (TAB, 2023, S. 147f. u. 157ff.). In der EU können Mitgliedsstaaten dies für Medikamente erlauben, die nach ärztlichen Angaben für bestimmte Patient:innen hergestellt werden („named-patient exemption“). Zudem sind in der EU Arzneimittel, die in einer Apotheke nach ärztlicher Verschreibung für eine:n bestimmte:n Patient:in zubereitet werden (oft „magistrale Herstellung“ genannt), von der Zulassung ausgenommen (TAB, 2023, S. 147 f.). Positive Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit stammen fast ausschließlich aus Fallstudien einzelner, oft „austherapierter“ Patient:innen mit schwer behandelbaren chronischen und/oder antibiotikaresistenten Infektionen, unter Verwendung personalisierter Phagenpräparate (Pirnay et al., 2024; Uyttebroek et al., 2022). Diese Behandlungen erfolgten in verschiedenen EU-Ländern unter den o. g. Ausnahmemöglichkeiten (TAB, 2023, S. 162ff.).¹ In Österreich wurde kürzlich eine erfolgreiche erste solche Behandlung als Heilversuch (Named Patient Use, NPU)² an der Universitätsklinik für Thoraxchirurgie der AKH Wien und der MedUni Wien durchgeführt (MUW, 2024). In Belgien ist eine sehr pragmatische nationale Ausgestaltung zur magistralen Herstellung von Phagen nach festgelegten Qualitätsstandards zum Hauptweg für die Phagentherapie geworden. Diese ermöglicht auch die Nutzung von nicht nach Normen der Good Manufacturing Practice (GMP; s. u.) hergestellten Phagen – was eine flexible(re) Produktion patientenindividueller Phagenpräparate erlaubt (Verbeke & Pirnay, 2022; Pirnay et al., 2024). Ein so in Brüssel nach Isolierung aus einer dortigen Phagenbank hergestellter passender Phage hat auch den kürzlichen Heilversuch in Wien ermöglicht.³

Phagen können derzeit nur in Ausnahmefällen zur Therapie genutzt werden

Voraussetzung für eine Marktzulassung von Arzneimitteln in der EU oder den USA sind jedoch der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsnachweis durch i. d. R. randomisierte kontrollierte klinische Studien sowie die Einhaltung von GMP-Grundsätzen. Die wenigen bisher durchgeführten solchen Studien (z. B. in Frankreich und der Schweiz) konnten – mit Ausnahme einer kleineren Studie – keine Wirksamkeit der Therapieansätze nachweisen. Alle Studien verwendeten vorab definierte Phagencocktails und wiesen z. T. konzeptionelle oder produktionstechnische Probleme auf (TAB, 2023, S. 85ff.). In den letzten drei bis vier Jahren ist eine Reihe neuer klinischer Studien initiiert worden, darunter erste Studien mit personalisierten Phagencocktails sowie genetisch veränderten Phagen (TAB, 2023, S. 298ff.). Die weitaus meisten dieser Studien werden von relativ jungen Biotech-Unternehmen verantwortet und mehrheitlich (auch von Firmen aus der EU oder Israel) in den USA durchgeführt (TAB, 2023, S. 85f.). Doch selbst wenn

Klinische Studien und andere – regulatorische und ökonomische – Herausforderungen

¹ Z. T. mit Phagen aus ärztlicher Eigenherstellung (z. B. in Deutschland), die in Österreich nicht erlaubt ist.

² Dieser leitet sich aus der „Named patient exemption“ ab (s. § 8 Art. 1 Z 2 ArzneimittelG. Der NPU erfordert i. d. R. keine behördliche Bewilligung und liegt in der Eigenverantwortung des behandelnden Arztes. basg.gv.at/fileadmin/redakteure/01_Formulare_Listen/I/L_I216_Compassionate_use_AT_de.pdf.

³ ingo-news.at/versorgung/interview-mit-matthias-vossen.html.

einige dieser klinischen Versuche erfolgreich verlaufen und auch patientenspezifische Präparate eine Marktzulassung erhalten könnten (TAB, 2023, S. 153f.), müssten für den nachhaltigen Erfolg solcher Produkte kritische regulatorische und wirtschaftliche Herausforderungen gelöst werden. So dürften Änderungen in der Zusammensetzung von (Fertig-)Phagencocktails, die regelmäßig zu deren Aktualisierung nötig sind, nach der Erstzulassung immer wieder langwierige Genehmigungsverfahren, wenn nicht sogar gänzlich neue Marktzulassungsanträge erfordern (Pelfrene, Sebris, & Cavaleri, 2021; TAB, 2023, S. 151f.). Des Weiteren würden Phagenpräparate für häufigere Infektionen oder Indikationen, die auch mit Antibiotika behandelt werden können, mit preisgünstigen, oft generischen Antibiotika konkurrieren. Ein solcher Wettbewerb gilt als wichtiger Faktor für die bekannten Rentabilitätsprobleme bei neu entwickelten Antibiotika (TAB, 2023, S. 222). Schließlich würden Phagenpräparate, die durch ihre Fähigkeit zur Bekämpfung von (ansonsten nicht mehr behandelbaren) antibiotikaresistenten und/oder chronischen Infektionen einen besonders hohen oder sogar einzigartigen Nutzen haben könnten, auf eine sehr begrenzte Zahl von Fällen beschränkt sein. Investitionen für diese Produkte müssten sich so durch eine relativ geringe Anzahl von Behandlungen amortisieren (TAB, 2023, S. 221ff.). Ob für solche Phagenprodukte aber ähnliche Spitzenpreise wie für bestimmte Krebsmedikamente oder gen- und zellbasierte Therapien für seltene Krankheiten erzielt werden können, ist äußerst ungewiss.

In der Land- und Lebensmittelwirtschaft geht es um die Nutzung von Phagen in verschiedenen Anwendungsbereichen (Hüsing, Aichinger, & Fischer, 2022; TAB, 2023, S. 101ff.). In der Nutztierhaltung zielt die Nutzung von Phagen v. a. auf den Einsatz als Tierarzneimittel zur Reduktion von Antibiotika sowie als Futtermittelzusätze ab, um bakterielle Kontaminationen daraus hergestellter Lebensmittel zu reduzieren. In *Aquakulturen* soll ebenfalls der Antibiotikaeinsatz durch Phagen verringert werden. Im *Pflanzenbau* können Phagen insbesondere zum Erhalt von Pflanzen, die durch pathogene Bakterien irreversibel geschädigt werden, v. a. Obstbäume, eine wichtige Rolle spielen. Derzeit werden meist Kupfer und ggf. Antibiotika eingesetzt, die stark umweltschädlich sind. Schließlich können Phagen als Zusatzstoffe bzw. Dekontaminationsverfahren für Lebensmittel bei der Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung genutzt werden, um Erreger von Lebensmittelinfektionen zu kontrollieren und Nahrungsmittel besser haltbar zu machen. Die dafür in der EU wichtigsten lebensmittelrechtlichen Kategorien sind die Nutzungen als Lebensmittelzusatzstoffe oder als Verarbeitungshilfsstoffe, als Dekontaminationsverfahren für Lebensmittel sowie zur Desinfektion von Einrichtungen oder Oberflächen bei der Lebensmittelherstellung oder -lagerung.

Für all diese Anwendungsbereiche gibt es einige wenige bereits kommerzialisierte und v. a. außerhalb der EU zugelassene Phagenpräparate. Hierzu gehören Futtermittelzusätze, Aquakulturprodukte, Präparate zur Oberflächendekontamination von tierischen Lebensmitteln, Obst, Gemüse oder Käse sowie Phagenpräparate gegen bestimmte Pflanzenkrankheiten (TAB, 2023, S. 105ff. u. 115ff.). Aufgrund der fehlenden Zulassung können diese, teilweise von europäischen Firmen (z. B. Microos, Niederlande; Proteon, Polen) entwickelten Produkte in der EU bisher nicht eingesetzt werden. Phagenprodukte können lediglich zur Verwendung als in der EU nicht zulassungspflichtige Verarbeitungshilfsstoffe der Le-

*Phagenanwendungen
in der Land- und
Lebensmittelwirtschaft*

*Erste zugelassene
Produkte – aber nicht
in der EU*

bensmittelverarbeitung klassifiziert und eingesetzt werden. Rechtliche Klarheit, in welchen Fällen Phagen so einzuordnen sind, sowie verlässliche Zahlen zu dieser Nutzung gibt es jedoch nicht (Hüsing, Aichinger, & Fischer, 2022, 97f.). Beim Pflanzenschutz hat die ungarische Firma Enviroinvest zeitlich und räumlich begrenzte Notfallzulassungen für ein Phagenpräparat gegen Feuerbrand bei Obstbäumen erhalten.⁴ Neben technischen Herausforderungen bei der Entwicklung von Phagenpräparaten für den Praxiseinsatz (z. B. deren Stabilität unter Freilandbedingungen) gelten die meist noch auf einzelne, definierte Chemikalien ausgerichteten und oft in Bezug auf Phagen weitgehend unklaren Regulierungen und Zulassungsanforderungen als ein großes Hemmnis. Diese stellen vor allem kleine und mittlere Unternehmen, die aktuell hauptsächlich die Entwicklung kommerzieller Anwendungen betreiben, vor Organisations- und Kapazitätsprobleme.

RELEVANZ DES THEMAS FÜR DAS PARLAMENT UND FÜR ÖSTERREICH

Allein in Österreich starben 2019 mehr als 3.000 Menschen im Zusammenhang mit bakteriellen *Antibiotikaresistenzen* (IHME, 2023), d. h. durchschnittlich eine Person alle drei Stunden. Weltweit betrug die Zahl der Opfer ca. 4,95 Mio. Antibiotikaresistente Bakterien spielen zudem eine wichtige Rolle für septische Verläufe von Infektionen, die bei Überlebenden oft mit Langzeitschäden und Pflegebedürftigkeit verbunden sind. Mit Blick auf die Gesundheitsproblematik für Mensch, Tier und Umwelt durch Antibiotikaresistenzen sowie toxische Chemikalien könnten Einsatzmöglichkeiten von Phagen zur Therapie und Biokontrolle stärker untersucht und genutzt werden. Allerdings müssten die aktuellen Rahmenbedingungen angepasst werden, damit sich die Nutzung von Phagen für die Therapie oder für land- und lebensmittelwirtschaftliche Anwendungen in Österreich stärker als bisher etablieren kann. Neben der Förderung von Forschung zur Lösung wissenschaftlich-technischer Probleme bei der Entwicklung wirksamer Phagenprodukte dürften zum einen Anpassungen in den meist noch auf sich nicht verändernde chemische Substanzen bzw. Wirkstoffe ausgerichteten EU-Regulierungen notwendig sein. Zum anderen scheinen insbesondere für mögliche Präparate zur Phagentherapie wirksamere wirtschaftliche Anreizregelungen für die Entwicklung sowie die Erstattung wirklich neuer antimikrobieller Medikamente erforderlich (TAB, 2023, S. 221ff.).

*Phagen als Option
im Kampf gegen
Antibiotikaresistenzen*

VORSCHLAG WEITERES VORGEHEN

Primär bräuchte es politische Initiativen bzw. Unterstützung, um die bestehende Regulierung in allen Anwendungsbereichen zu überprüfen und etwa durch Ergänzung spezieller Leitlinien zu Phagen oder Regelungen für Entwicklungsanreize weiterzuentwickeln. Für die Phagentherapie könnte der EU-Kommissionsvorschlag vom April 2023 zur Reform des europäischen Arzneimittelrechts eine Möglichkeit bieten, um auf Phagentherapeutika mit variabler Zusammensetzung

*Initiativen zur
Überprüfung von
Regelungen*

⁴ Z. B. biokontroll.hu/erwiphage-forte-bakteriofagokkal-a-tuzelhalas-ellen/.

angepasste (Zulassungs-)Vorschriften zu etablieren. Parallel dazu könnte auf nationaler Ebene, z. B. durch eine Kommission, bestehend aus Vertreter:innen von Parlament, zuständigen Ministerien und Behörden, geprüft werden, ob EU-rechtliche Ausnahmeregelungen in Österreich – etwa nach Vorbild des belgischen Modells der magistralen Phagennutzung – bereits so genutzt oder ausgestaltet werden könnten, dass meist notwendige personalisierte Phagenpräparate unter festgelegten Qualitätsstandards flexibel hergestellt und (über Heilversuche hinaus) für mehr Patient:innen im Land als heute zugänglich werden könnten.

ZITIERTE LITERATUR

- Hüsing, B., Aichinger, H., & Fischer, P. (2022). Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft. Fraunhofer ISI. publica.fraunhofer.de/entities/publication/f7e3af0c-13a1-4724-924d-bdb4938c0e31.
- IHME (2023). The burden of antimicrobial resistance (AMR) in Austria. healthdata.org/sites/default/files/2023-09/Austria.pdf.
- Marongiu, L., et al. (2022). Reassessment of Historical Clinical Trials Supports the Effectiveness of Phage Therapy. *Clinical Microbiology Reviews*, 35(4), e0006222. doi.org/10.1128/cmr.00062-22.
- MUW (2024). Mit Viren gegen Bakterien: Erste therapeutische Anwendung von Bakteriophagen in Österreich. News, 26.03.2024. meduniwien.ac.at/web/ueber-uns/news/2024/news-im-maerz-2024/fortschritte-im-verstaendnis-von-morbus-crohn-erzielt/mit-viren-gegen-bakterien/.
- Naghavi, M., et al. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*, 404(10459), 1199–1226. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1).
- Pelfrene, E. et al. (2021). Regulatory Aspects of the Therapeutic Use of Bacteriophages: Europe. In D. Harper, S. Abedon, B. Burrowes, & M. McConville (Eds.), *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy* (pp. 1165–1177). Cham: Springer. doi.org/10.1007/978-3-319-41986-2_51.
- Pirnay, J.-P., et al. (2024). Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. *Nature Microbiology*, 9(6), 1434–1453. doi.org/10.1038/s41564-024-01705-x.
- Strathdee, S. A., et al. (2023). Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell*, 186(1), 17–31. doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.017.
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (2023). Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft – Anwendungsperspektiven, Innovations- und Regulierungsfragen. Innovationsanalyse. (König, H., Sauter, A.) TAB Arbeitsbericht Nr. 206. doi.org/10.5445/IR/1000160512.
- Uyttebroek, S., et al. (2022). Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: A systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(8), e208–e220. [doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00612-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00612-5).
- Verbeken, G., & Pirnay, J.-P. (2022). European regulatory aspects of phage therapy: magistral phage preparations. *Current Opinion in Virology*, 52, 24–29. doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.005.